Einfluß von NIFEDIPINE, ADENOSIN und CARBOCHROMEN auf Herzdynamik, Koronardurchblutung und Stoffwechsel des isolierten, konstante Druckvolumenarbeit leistenden Meerschweinchenherzens unter hypoxischen Bedingungen

von

Alfons Peter Wokrina

1981

1976

Triltsch Druck und Verlag Düsseldorf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0091

Aus dem Physiologischen Institut (Lehrstuhl I)
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr.med. Dr.h.c. W. Lochner)

EINFLUSS VON NIFEDIPINE, ADENOSIN UND CARBOCHROMEN AUF HERZDYNAMIK, KORONARDURCHBLUTUNG UND STOFFWECHSEL DES ISOLIERTEN, KONSTANTE DRUCKVOLUMENARBEIT LEISTENDEN MEERSCHWEINCHENHERZENS UNTER HYPOXISCHEN BEDINGUNGEN.

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Alfons Peter Wokrina

1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. A. Hopf

Referent

gez.: Prof. Dr. Dr.h.c.
W. Lochner

Korreferent

gez.: Prof. Dr. G. Arnold

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung 1

Methodik 3

1. Herzpräparation 3
2. Perfusionssystem 4
3. Erfassung der Meßgrößen 7
4. Versuchsablauf 9

Ergebnisse 11

1. Nifedipine-Wirkung unter Cyanid 11
2. Adenosin-Wirkung unter Cyanid 12
3. Carbochromen-Wirkung unter Cyanid 13

Diskussion 23

1. Cyanidvergiftung als Hypoxiemodell 23
2. Dilatator-Effekte unter hypoxischen Bedingungen 25

Zusammenfassung 32

Literatur 34

E I N L E I T U N G

Jede Hypoxie des Myokards führt zu einer ihrem Ausmaß entsprechenden lokalen oder generellen Mehrdurchblutung infolge einer Dilatation der koronaren Widerstandsgefässe (ALELLA, 1957; BRETSCHNEIDER, 1957; LEVY, 1970; LOCHNER, 1971). Den physiologischen Mechanismus dieser intravasalen Widerstandssenkung aufzuklären, ist gegenwärtig immer noch Ziel der Forschung.

Kann der Sauerstoffbedarf des Herzens durch den Sauerstoffantransport über das Gefäßsystem nicht mehr ausreichend gedeckt werden, z.B. bei degenerativen Koronarerkrankungen, so führt dieses Defizit zu einer Steigerung des anoxydativen Stoffwechsels und im Extremfall zu einem Herzversagen infolge Erschöpfung der Energiereserven (KÜBLER, 1974).

Hieraus leitet sich als Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen die Fragestellung ab, wie am Herzen unter hypoxischen Bedingungen durch Zufuhr von sog. Vasodilatatoren (Nifedipine, Adenosin, Carbochromen) das Verhalten der Teilaspekte Herzdynamik, Koronardurchblutung und oxydativer bzw. anoxydativer Stoffwechsel beeinflußt wird.

Als Hypoxiemodell diente eine definierte, mäßige Cyanidvergiftung des isolierten, konstante Druckvolumenarbeit leistenden Meerschweinchenherzens mit Kontrolle des Sauerstoffverbrauches und der Milchsäurebildung. MÜLLER-RUCHHOLTZ (1973) hat den Nachweis geführt, daß das Herz auch im steady state den Energiebedarf einer nicht zu großen Druckvolumenarbeit wenigstens teilweise mit anoxydativ gebildeter Energie bei reduzierter Sauerstoffaufnahme bestreiten kann, ohne zu versagen; Voraussetzung ist aber, daß die Koronarperfusion erhalten bleibt.

Die Cyanidhauptwirkung besteht in einer Hemmung der Cytochromoxydase der Atmungskette (RAPOPORT, 1969) mit daraus resultierender Steigerung des anoxydativen Stoffwechsels. Der Vorzug dieses Modells liegt darin, daß einerseits die Hypoxie experimentell einfach zu dosieren ist, daß andererseits auch alle Anteile des Herzmuskelgewebes gleichmäßig betroffen sind im Gegensatz zum arteriellen Sauerstoffmangel, bei dem unterschiedliche Hypoxiegrade zwischen arteriellen und venösen Gewebsabschnitten bestehen. Jedoch ist zu beachten, daß im Falle der Cyanidvergiftung die eingeschränkte Enzymkapazität den limitierenden Faktor im Energiehaushalt darstellt, während im Falle der arteriellen Hypoxie das Sauerstoffangebot an die Zelle begrenzend wirkt. Auch in zwei weiteren Punkten imitiert das hier benutzte Versuchsmodell die tatsächlichen Verhältnisse am Herzen in situ nicht ganz vollkommen. So ist zu berücksichtigen, daß die beobachteten Durchblutungseffekte nicht ohne weiteres auf das Herz eines Patienten mit pathologisch veränderten Koronarien übertragbar sind. Ferner muß hinsichtlich der Beurteilung der Stoffwechselveränderungen beachtet werden, daß in der Perfusions-Lösung nur Glukose als energielieferndes Substrat enthalten war und z.B. keine Fettsäuren, was für die Diskussion der Versuche mit Carbochromen von Bedeutung sein wird.

METHODIK

Für die Experimente wurden die isolierten Herzen von Meerschweinchen (pirbright white) beiderlei Geschlechtes mit einem Gewicht zwischen 480 und 550 g benutzt. Die Tiere lebten bis zum Versuchsbeginn unter normalen Tierstallbedingungen.

1. Herzpräparation:

Nach intraperitonealer Injektions-Narkose (1,5 g Urethan / kg Körpergewicht) wurden die Tiere in Rückenlage auf einem Korkbrett fixiert. Dann wurde eine Kanüle in die angeschnittene Trachea eingesetzt und an ein Beatmungsgerät (Fa. B. Braun, Melsungen) nach SCHULER angeschlossen. Als Atemgas diente reiner Sauerstoff.

Die nun folgende Eröffnung der Bauchhöhle mit anschließender Durchtrennung des Zwerchfells am Rippenansatz ermöglichte eine schonende Freilegung des Brustsitus durch Hochklappen der beidseitig aufgeschnittenen vorderen Thoraxwand. Nach Entfernung des Perikards wurde herznah je ein Faden locker um obere und untere Hohlvene und um die freipräparierte Aorta ascendens gelegt.

Es folgte die Anschneidung zunächst der Pulmonalarterie und dann der Aorta, die sofort über einen Schlauch mit dem Perfusionssystem verbunden wurde, um das Herz schon in situ retrograd nach der Methode von LANGENDORFF (1895) mit Krebs-Henseleit-Lösung perfundieren zu können. Hierdurch ließ sich eine Diskontinuität in der Versorgung des Myokards vermeiden. Nun wurden beide Hohlvenen abgebunden und das Herz konnte aus dem Körper zusammen mit der Lunge herausgenommen werden, die nach Ligierung der Lungenvenen vom Herzpräparat abgetrennt wurde. Zuletzt

wurde je eine Kanüle in den linken Vorhof und in die Arteria pulmonalis eingesetzt.

2. Perfusionssystem:

Das so vorbereitete isolierte Herz wurde in eine Apparatur (Abb. 1) eingebracht, die sowohl eine Langendorff-Perfusion als auch eine linksventrikuläre Schlagarbeit ermöglichte; der rechte Ventrikel, der in diesem Versuchsaufbau nur das Volumen des Koronardurchflusses förderte, leistete keine Druckvolumenarbeit, da er gegen einen vernachlässigbar geringen Widerstand arbeitete, so daß der rechtsventrikuläre Druck praktisch immer gleich Null war. Im aortalen System war ein Windkessel mit einem Volumen von 100 ml installiert, dessen optimale Einstellung die Amplitude des Aortendruckes auf ein Minimum reduzierte. Dieses aortale System war über eine kurze (3,5 mm) und weite (innerer Durchmesser 3,0 mm) Kanüle, die schon bei der Präparation herznah in die Aorta ascendens eingebunden wurde, mit dem isolierten Herz verbunden. Durch diese Dimensionierung wurde erreicht, daß die Beschleunigungsarbeit des linken Ventrikels so gering war, daß am gesamten Herzpräparat nur die konstant gehaltene Druckvolumenarbeit der linken Kammer quantitative Bedeutung hatte. Ein weiterer Windkessel mit einem Volumen von 50 ml, der ebenfalls vom Perfusat durch die Spitze eines Kondoms getrennt war, befand sich am Ende der Zuflußstrecke zum linken Vorhof und erfüllte dort eine Elastizitätsfunktion. Die separate Kammer, in der sich das Herz befand, wurde von wasserdampfhaltiger, vorgewärmter Luft durchströmt. Ein Warmwasserbad hielt das gesamte System auf der konstanten Temperatur von 37 °C.

Als Perfusat diente Krebs-Henseleit-Lösung (KREBS und HENSELEIT, 1932), die außerdem noch 10 mmol Glukose / l

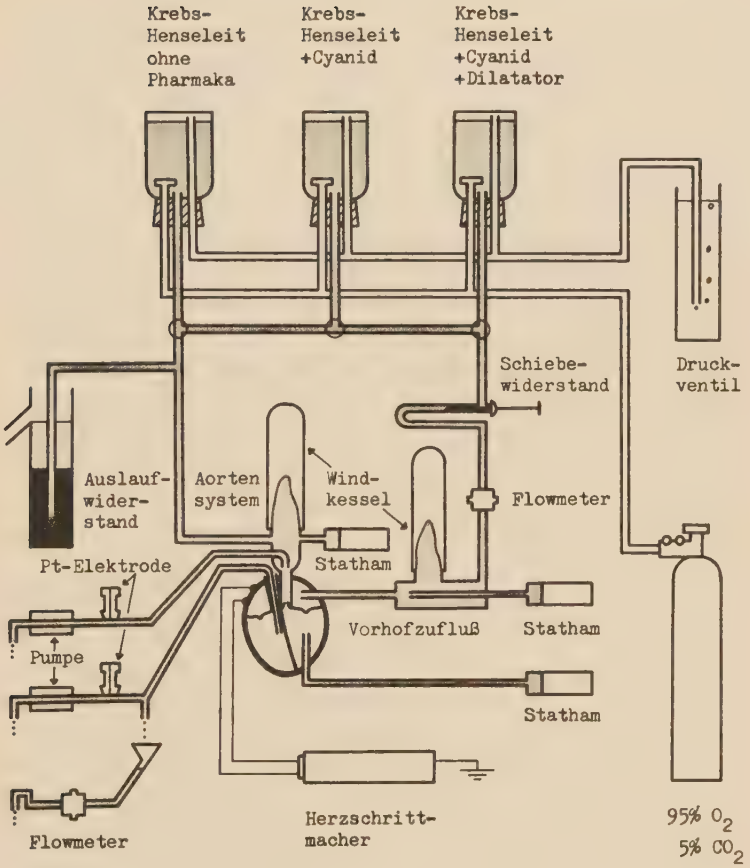

Abb. 1. Perfusionssystem für Langendorff-Versorgung und für Druckvolumenarbeit des isolierten Meerschweinchenherzens.

und 5 I.E. Insulin / l enthielt. Dazu wurden dann entsprechend den einzelnen Versuchsbedingungen noch Natrium-Cyanid und die Dilatatoren Nifedipine (Adalat ®, Fa. Bayer · Leverkusen), Adenosin (Fa. Boehringer · Mannheim) bzw. Carbochromen (Intensain ®, Fa. Cassella-Riedel · Frankfurt / Main) gegeben (Konzentrationsangaben s. Tabelle 1, 2 bzw. 3); lediglich der Dilatator Nifedipine wurde wegen seiner Lichtempfindlichkeit nicht dem Perfusat in den Vorratsflaschen zugesetzt, sondern über einen lichtundurchlässigen Schlauch mit Hilfe einer Perfusorpumpe (Fa. B. Braun, Melsungen) seitenständig dem Perfusat erst am Ende der Zuflußstrecke zum linken Vorhof kontinuierlich beigemischt; die Versuche wurden im abgedunkelten Raum bei Natriumlicht durchgeführt. Die das Perfusat enthaltenden Vorratsbehälter wurden fortlaufend mit Carbogen (95 % O_2, 5 % CO_2) tonometriert. Über ein Druckventil, bestehend aus einem in Wasser eintauchenden Rohr, konnte der Gasdruck in den Perfusatflaschen konstant gehalten werden, so daß ein arterieller Sauerstoffpartialdruck von ca. 600 mmHg sich einstellte und das Perfusat mit einem bestimmten Druck zum Herzen hin abfließen konnte; der pH-Wert betrug 7,4.

Bei der zunächst stattfindenden Langendorff-Perfusion (Perfusionsdruck = 60 mmHg) mit Krebs-Henseleit-Lösung ohne Zusatz von Pharmaka floß das Perfusat aus dem entsprechenden Vorratsbehälter (Abb. 1, oben links) retrograd durch das künstliche Aortensystem zum Herz, um es nach Durchströmung der Koronargefäße über den rechten Ventrikel zu verlassen. Der Übergang auf orthograde Druckvolumenperfusion erfolgte durch Umleitung des Perfusates mittels eines Dreiwegehahnes, so daß das Herz nun über das Zuflußsystem zum linken Vorhof versorgt wurde. Das gewünschte Flüssigkeitsvolumen (40 ml / min) wurde mit Hilfe eines Schiebewiderstandes einreguliert.

Außerdem mußte der aortale Auslaufwiderstand, ein je nach den Erfordernissen in Quecksilber unterschiedlich tief eintauchendes Rohr, so eingestellt werden, daß der angestrebte Aortendruck (60 mmHg) resultierte. Unter Berücksichtigung der Ligaturen um Lungenvenen und Hohlvenen nahm das Perfusat während der Druckvolumenarbeit folgenden Weg (vgl. Abb. 1):

Eintritt in den linken Vorhof, Übertritt in den linken Ventrikel und von da aus Passage der Aortenklappen; hinter diesen erfolgte eine Gabelung der Strombahn, einerseits in das aortale System mit Abfluß zum Quecksilberwiderstand und andererseits in die Koronargefäße; nach deren Durchströmung gelangte das Perfusat über den rechten Vorhof in den rechten Ventrikel und wurde über die kanülierte Pulmonalarterie in einen Trichter ausgeworfen, wo es quantitativ erfaßt wurde.

3. Erfassung der Meßgrößen:

Folgende Meßelemente waren zur Registrierung der für die Aussage wichtigen Parameter in dem Versuchsaufbau untergebracht (vgl. Abb. 1):

- ein Druckaufnehmer (Statham P 23 AA) im aortalen System zur Registrierung des Aortendruckes,
- ein Druckaufnehmer (Statham P 23 Gb) im linken Ventrikel zur Registrierung des systolischen Spitzendruckes, des enddiastolischen Druckes (der exakteren Ablesbarkeit wegen mit 4-facher Empfindlichkeit und elektronischer Begrenzung bei 20 mmHg) und der Druckanstiegsgeschwindigkeit (elektronisch ermittelter 1. Differentialquotient der Ventrikeldruckkurve),
- ein Druckaufnehmer (Statham P 23 BB) im Zuflußsystem zum linken Vorhof zur Kontrolle des Vorhofdruckes,

- ein elektromagnetisches Flowmeter im Zuflußsystem zum linken Vorhof zur Registrierung des Herzzeitvolumens,
- ein elektromagnetisches Flowmeter in der Ausflußbahn der Arteria pulmonalis zur Registrierung der rechtsventrikulären Fördermenge, die mit dem Koronardurchfluß identisch war,
- eine Platin-Elektrode (Fa. L. Eschweiler, Kiel) im aortalen System zur Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Perfusat (LÜBBERS et al., 1963),
- eine Platin-Elektrode in der Ausflußbahn der Arteria pulmonalis zur Erfassung des Sauerstoffpartialdruckes im koronarvenösen Perfusat;

beide Pt-Elektroden wurden von geringen Perfusatmengen (konstant 2 ml / min) durchströmt, die von 2 Pumpen (Fa. B. Braun, Melsungen) kontinuierlich aus den entsprechenden Ausflußbahnen abgesaugt wurden.

Außer den über die arterielle Pt-Elektrode erhaltenen Werten, die ein separates Instrument anzeigte, wurden alle genannten Parameter synchron von einem Achtkanalschreiber (Beckman, Dynograph R) fortlaufend aufgezeichnet.

Zur Berechnung der Sauerstoffaufnahme wurde die abnehmende Löslichkeit von Sauerstoff in Wasser bei Zusatz von Salzen über den entsprechenden Bunsenschen Absorptionskoeffizienten (α = 0,02275) für das verwendete Perfusat berücksichtigt (SENDROY et al., 1934).

Die koronarvenösen Milchsäurekonzentrationen wurden photometrisch nach dem Prinzip der enzymatischen Methode von HOHORST (1970) bestimmt, die aber in modifizierter Form (MÜLLER-RUCHHOLTZ, nicht veröffentlicht) angewandt wurde, da sich so ihre Genauigkeit steigern ließ, wie mehrere Sonderversuche zeigten. Ein Einfluß auf die Ergebnisse durch die Anwesenheit des Cyanid bzw. der Dilatatoren konnte ausgeschlossen werden.

4. Versuchsablauf:

Ausgehend vom Zeitpunkt des Narkosebeginns befand sich das isolierte Herz nach 30 bis 35 Minuten im Perfusionssystem und wurde zunächst nach der Langendorff-Methode mit Krebs-Henseleit-Lösung ohne Zusatz von Pharmaka versorgt. Etwa in der 40. Minute erfolgte die Umstellung auf Druckvolumenarbeit. Vorhofzufluß und Aortendruck wurden während des gesamten weiteren Experimentes konstant gehalten. Ebenfalls die Herzfrequenz mit Hilfe eines Schrittmachers (Fa. H. Sachs Elektronik, Buchheim), dessen Elektroden am rechten Vorhof angebracht waren. Um eine Störung der Schrittmacherfrequenz durch den Sinusknoten und dadurch entstehende Arrhythmien zu vermeiden, wurde schon bei der Präparation die obere Hohlvene unter Einbeziehung des Sinusknotens so abgebunden, daß dieser ausgeschaltet wurde und der langsamere AV-Rhythmus sich etablieren konnte. Der Erregungsablauf unter Schrittmacherbedingungen (Rechteckimpulse, Amplitude = 3 Volt, Reizdauer = 5 msec) wurde mit Hilfe des EKG kontrolliert; lediglich bei den Versuchen mit Adenosin wurde der Impulsgeber erst zum Zeitpunkt der Cyanid-Zugabe eingesetzt, was aber ohne Bedeutung für die Aussage ist.

Ungefähr von der 50. Minute an folgten die eigentlichen Versuchsphasen, deren Dauer auf jeweils etwa 15 Minuten festgesetzt wurde, um eine ausreichende Beurteilung der durch die verschiedenen Bedingungen ausgelösten Veränderungen zu ermöglichen.

Zunächst wurde bis etwa zur 67. Minute Cyanid angeboten und dann bis etwa zur 83. Minute zusätzlich ein Dilatator, und zwar entweder Nifedipine oder Adenosin oder Carbochromen.

Zur Prüfung der Reversibilität wurde nach Absetzen des Dilatators bis etwa zur 99. Minute weiterhin Cyanid ange-

boten und anschließend bis zur 115. Minute nur Krebs-Henseleit-Lösung ohne Zusatz von Pharmaka.

Die aufeinanderfolgenden Versuchsbedingungen wurden also ausschließlich durch Variation der Perfusatzusammensetzung bewirkt.

Nach Beendigung jedes Versuches wurde das Herz 24 Stunden lang bis zur Gewichtskonstanz bei 90 °C im Trockenschrank getrocknet und dann gewogen. Auf das so ermittelte Herztrockengewicht wurden verschiedene Parameter bezogen.

E R G E B N I S S E

Bei Zugabe von Natrium-Cyanid zur Krebs-Henseleit-Lösung (Tab. 1 bis 3) wurden die Koronardurchblutung (F_{Ko}), die Laktatbildung (V_{La}) und auch der Sauerstoffverbrauch (V_{O_2}) deutlich erhöht. Ebenfalls stiegen der koronarvenöse Sauerstoffpartialdruck ($pO_{2\ ven}$) und die koronarvenöse Laktatkonzentration ($La_{\ ven}$) an. Systolischer Spitzendruck (P_{LV}), enddiastolischer Druck (P_{LVED}) und maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dP/dt_{\ max}$) zeigten hierbei aber kein übereinstimmendes Verhalten beim Vergleich der drei Versuchsreihen miteinander.

Die Veränderungen der für die vorliegende Problemstellung wichtigen Koronardurchblutung und der Laktatbildung sollen die Abbildungen 2 bis 5 veranschaulichen.

1. NIFEDIPINE-Wirkung unter Cyanid (Tab. 1):

Nifedipine senkte bei Zugabe zur Cyanid-haltigen Krebs-Henseleit-Lösung den systolischen Spitzendruck von 64,5 auf 63,5 mmHg, steigerte den enddiastolischen Druck von 4,6 auf 15,1 mmHg und verminderte die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit von 1831 auf 1375 mmHg / s. Diese Veränderungen bildeten sich nach Absetzen dieser Substanz bei fortdauernder Cyanid-Anwesenheit im Perfusat wieder zurück. Die abschließende Perfusionsphase mit Krebs-Henseleit-Lösung ohne Zusatz von Pharmaka ergab Werte, die mit der Ausgangssituation vergleichbar sind. Während der gleichzeitigen Zufuhr von Cyanid und Nifedipine war das Herz nicht mehr in der Lage, die vorgeschriebene Druckvolumenarbeit zu bewältigen; das Herzminutenvolumen (HMV) fiel von 39,9 auf 38,6 ml / min ab ($P<0,02$).

Der Koronardurchfluß sank bei Zugabe von Nifedipine

zum Cyanid-haltigen Perfusat von 22,4 auf 19,2 ml / min ab (vgl. Abb. 2). Nach Entfernung dieser Substanz aus dem Perfusat bei anhaltender Cyanid-Zufuhr änderte sich die Durchblutung nicht signifikant, fiel dann aber in der abschließenden Versuchsphase auf 8,3 ml / min ab.

Der Sauerstoffverbrauch wurde durch Nifedipinè von 729 auf 606 µl / min·g Herztrockengewicht (HTG) gesenkt und stieg in der anschließenden Versuchsphase auf 682 µl / min·g an. Die Schlußphase ohne Zusatz von Pharmaka zur Krebs-Henseleit-Lösung ergab mit 503 µl / min·g HTG wieder einen der Ausgangssituation vergleichbaren Wert.

Der koronarvenöse Sauerstoffpartialdruck veränderte sich nicht signifikant bei Zugabe von Nifedipine zum Cyanid-haltigen Perfusat und fiel in der folgenden Phase nach Weglassen des Dilatators aus dem Perfusat von 346 auf 322 mmHg ab. Während der Schlußphase stellte sich ein Wert von 122 mmHg ein.

Die Laktatabgabe wurde durch Nifedipine von 15,6 auf 10,8 µmol / min·g gesenkt. In der folgenden Versuchsphase stieg sie wieder auf 13,5 µmol / min·g an. Während der letzten Phase ohne Zusatz von Pharmaka sank sie auf 1,9 µmol / min·g ab.

2. ADENOSIN-Wirkung unter Cyanid (Tab. 2):

Der linksventrikuläre systolische Spitzendruck von ca. 65 mmHg veränderte sich nicht signifikant im Laufe der einzelnen Versuchsphasen. Dagegen verminderte die Adenosin-Zugabe zum Cyanid-haltigen Perfusat den enddiastolischen Druck von 5,0 auf 3,4 mmHg. Nach Absetzen des Dilatators bei fortgesetzter Cyanid-Zufuhr stieg er auf 5,5 mmHg an und fiel bei Rückkehr zur Perfusion mit Krebs-Henseleit-Lösung ohne Zusatz von Pharmaka nahezu auf den Ausgangswert ab. Die linksventrikuläre maximale

Druckanstiegsgeschwindigkeit stieg unter Adenosin von 1944 auf 2113 mmHg / s an und sank nach Weglassen des Dilatators aus dem Perfusat auf 1931 mmHg / s ab. Die Schlußphase ergab einen Wert von 2081 mmHg / s.

Durch Adenosin wurde die Koronardurchblutung von 22,3 auf 24,5 ml / min gesteigert (vgl. Abb. 3) und fiel dann in der folgenden Phase nach Absetzen dieser Substanz bei weiterer Cyanid-Zufuhr auf 18,1 ml / min ab. Während der abschließenden Perfusion ohne Zusatz von Pharmaka kehrte die Durchblutung nahezu auf den Ausgangswert zurück.

Adenosin-Zugabe zum Cyanid-haltigen Perfusat steigerte den Sauerstoffverbrauch von 584 auf 632 µl / min·g. Die folgende Versuchsphase ohne Adenosin-Zusatz bei fortgesetzter Cyanid-Zufuhr ergab keine Änderung. Während der abschließenden Perfusion mit Krebs-Henseleit-Lösung sank der Sauerstoffverbrauch auf 549 µl / min·g ab.

Der koronarvenöse Sauerstoffpartialdruck wurde durch Adenosin nicht signifikant verändert, fiel in der vorletzten Perfusionsphase von 385 auf 314 mmHg ab und erreichte während der Schlußphase einen Wert von 111 mmHg.

Die Laktatbildung sank bei Adenosin-Zugabe zum Cyanid-haltigen Perfusat von 14,3 auf 12,3 µmol / min·g, fiel in der folgenden Phase nach Weglassen des Dilatators aus dem Perfusat weiter auf 11,1 µmol / min·g ab und kehrte bei der abschließenden Perfusion ohne Zusatz von Pharmaka nahezu auf den Ausgangswert zurück.

3. CARBOCHROMEN-Wirkung unter Cyanid (Tab. 3):

Carbochromen-Zugabe zum Cyanid-haltigen Perfusat bewirkte keine signifikanten Veränderungen der Herzdynamik. Nach Absetzen dieser Substanz, aber bei fortgesetzter Cyanid-Zufuhr, stieg der enddiastolische Druck von 5,2 auf 8,2 mmHg an und fiel dann bei der abschließenden Perfusion mit

Krebs-Henseleit-Lösung ohne Zusatz von Pharmaka auf 3,2 mmHg ab. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit sank nach Absetzen des Carbochromens von 1871 auf 1700 mmHg / s ab und stieg während der letzten Versuchsphase auf 2100 mmHg / s an. Der systolische Spitzendruck veränderte sich erst während der abschließenden Perfusion ohne Zusatz von Pharmaka von 64,2 auf 65,3 mmHg.

Der Koronardurchfluß zeigte bei Carbochromen-Zugabe zum Cyanid-haltigen Perfusat einen Abfall von 23,4 auf 19,2 ml / min (vgl. Abb. 4). Nach Entfernung dieser Substanz aus dem Perfusat bei anhaltender Cyanid-Zufuhr fiel die Koronardurchblutung weiter auf 17,6 ml / min ab. Die abschließende Perfusion mit Krebs-Henseleit-Lösung ohne Zusatz von Pharmaka brachte keine Rückkehr auf den Ausgangswert, sondern es wurde das Durchblutungsniveau der vorauf-gegangenen Versuchsphase beibehalten.

Der Sauerstoffverbrauch wurde durch Carbochromen nicht signifikant verändert, fiel aber in der folgenden Versuchsphase von 656 auf 615 µl / min·g ab. Die Schlußphase zeigte keine signifikante Veränderung mehr.

Der koronarvenöse Sauerstoffpartialdruck sank bei Carbochromen-Zugabe von 359 auf 297 mmHg ab, veränderte sich in der folgenden Versuchsphase nicht signifikant und sank während der abschließenden Perfusion mit Krebs-Henseleit-Lösung auf 260 mmHg ab.

Die Laktatbildung wurde durch Carbochromen von 14,4 auf 10,0 µmol / min·g gesenkt. Nach Weglassen der Substanz aus dem Cyanid-haltigen Perfusat stieg sie wieder deutlich an auf 13,5 µmol / min·g. Die abschließende Perfusion mit Krebs-Henseleit-Lösung ohne Zusatz von Pharmaka ergab einen der Ausgangssituation entsprechenden Wert von 1,6 µmol / min·g.

Es müssen noch zwei Versuche mitgeteilt werden, die in die Statistik der Tabelle 3 nicht einbezogen wurden, da sie be-

züglich der Koronardurchblutung inverse Ergebnisse zeigten. Im einen Fall wurde die Durchblutung bei Zugabe von Carbochromen zum Cyanid-haltigen Perfusat von 26,0 auf 30,8 ml / min gesteigert, im anderen Fall von 17,3 auf 26,0 ml / min.

Tab. 1. Einfluß von NIFEDIPINE (0,02 mg / l Perfusat) auf Druckvolumenarbeit, Koronardurchblutung und Stoffwechsel des isolierten Meerschweinchenherzens unter gleichzeitiger Einwirkung von $1{,}5 \times 10^{-4}$ mol Cyanid / l Perfusat.

Versuchsablauf: Perfusion ohne Pharmaka, mit Cyanid, mit Cyanid und Nifedipine, mit Cyanid allein, und wieder ohne Pharmaka. Dauer jeder der Versuchsphasen ca. 15 Minuten. Aufgeführt sind die Mittelwerte und deren Standardabweichungen aus 8 Versuchen jeweils am Ende der einzelnen Versuchsphasen, d.h. ungefähr in der 50., 67., 83., 99. und 115. Versuchsminute.

Symbole: SFr = Schlagfrequenz, HMV = Herzminutenvolumen = Zufluß zum linken Vorhof, P_{LV} = linksventrikulärer systolischer Spitzendruck, P_{LVED} = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, dP/dt_{max} = linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit, P_{Ao} = Aortendruck, F_{Ko} = Koronardurchfluß, $pO_{2\ ven}$ = koronarvenöser Sauerstoffpartialdruck, V_{O_2} = Sauerstoffaufnahme, La_{ven} = koronarvenöse Laktatkonzentration, V_{La} = Laktatabgabe, HTG = Herztrockengewicht, P = Irrtumswahrscheinlichkeit (Vergleich zwischen einander folgenden Versuchsphasen nach dem Paardifferenzen-Verfahren), n.s. = nicht signifikant.

		ohne Pharmaka	P	unter Cyanid	P	unter Cyanid+ NIFEDIPINE	P	unter Cyanid	P	ohne Pharmaka	
Herzmechanik	SFr	250		250		250		250		250	min^{-1}
	HMV	40,4 ± 0,3		39,9 ± 0,1		38,6 ± 0,3		40,1 ± 0,1		40,1 ± 0,1	ml / min
	P_{LV}	64,3 ± 0,4	n.s.	64,5 ± 0,3	<0,01	63,5 ± 0,2	<0,02	64,4 ± 0,2	n.s.	64,1 ± 0,1	mmHg
	P_{LVED}	2,6 ± 0,1	<0,05	4,6 ± 0,8	<0,001	15,1 ± 2,1	<0,001	5,4 ± 0,8	<0,01	2,2 ± 0,1	mmHg
	dP/dt_{max}	1863 ± 91	n.s.	1831 ± 35	<0,001	1375 ± 42	<0,001	1857 ± 32	<0,05	1936 ± 50	mmHg / s
	P_{Ao}	60		60		60		60		60	mmHg
	F_{Ko}	9,3 ± 0,4	<0,001	22,4 ± 1,0	<0,001	19,2 ± 1,1	n.s.	19,6 ± 1,1	<0,001	8,3 ± 0,4	ml / min
Umsatz an Sauerstoff und Laktat	$pO_{2\ ven}$	163 ± 13	<0,001	349 ± 7	n.s.	346 ± 11	<0,001	322 ± 10	<0,001	122 ± 7	mmHg
	V_{O_2}	517 ± 26	<0,001	729 ± 24	<0.001	606 ± 25	<0,001	682 ± 21	<0,001	503 ± 27	µl / min·g HTG
	La_{ven}	75 ± 6	<0,001	171 ± 16	<0,01	140 ± 17	<0,005	180 ± 26	<0,005	57 ± 9	nmol / ml
	V_{La}	2,8 ± 0,1	<0,001	15,6 ± 1,4	<0,001	10,8 ± 1,1	<0,01	13,5 ± 1,7	<0,001	1,9 ± 0,3	µmol / min·g HTG

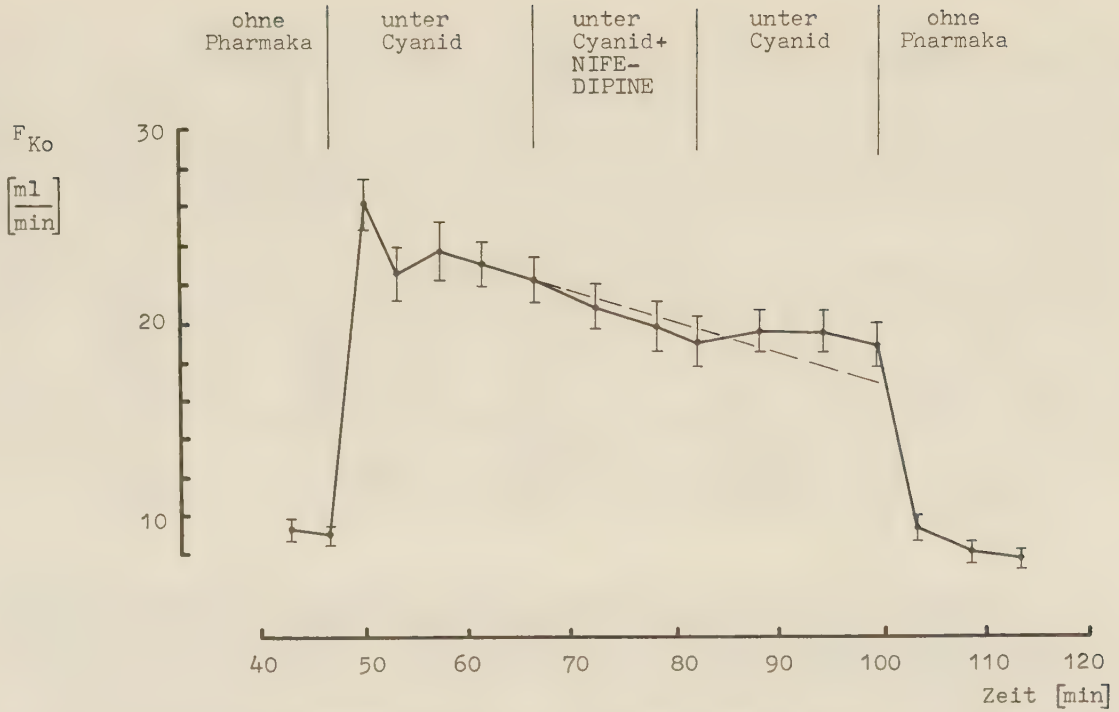

Abb. 2. Einfluß von NIFEDIPINE (0,02 mg / l Perfusat) auf die Koronardurchblutung (F_{Ko}) des isolierten Meerschweinchenherzens unter gleichzeitiger Einwirkung von $1{,}5 \times 10^{-4}$ mol Cyanid / l Perfusat. Gestrichelte Linie = erwarteter Durchblutungsverlauf bei alleiniger Cyanid-Zufuhr.

Tab. 2. Einfluß von ADENOSIN (2,5 mg / l Perfusat) auf Druckvolumenarbeit, Koronardurchblutung und Stoffwechsel des isolierten Meerschweinchenherzens unter gleichzeitiger Einwirkung von $1{,}5 \times 10^{-4}$ mol Cyanid / l Perfusat.

Versuchsablauf: Perfusion ohne Pharmaka, mit Cyanid, mit Cyanid und Adenosin, mit Cyanid allein, und wieder ohne Pharmaka. Dauer jeder der Versuchsphasen ca. 15 Minuten. Aufgeführt sind die Mittelwerte und deren Standardabweichungen aus 8 Versuchen jeweils am Ende der einzelnen Versuchsphasen, d.h. ungefähr in der 50., 67., 83., 99. und 115. Versuchsminute.

Symbole: SFr = Schlagfrequenz, HMV = Herzminutenvolumen = Zufluß zum linken Vorhof, P_{LV} = linksventrikulärer systolischer Spitzendruck, P_{LVED} = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, dP/dt_{max} = linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit, P_{Ao} = Aortendruck, F_{Ko} = Koronardurchfluß, $pO_{2\ ven}$ = koronarvenöser Sauerstoffpartialdruck, V_{O_2} = Sauerstoffaufnahme, La_{ven} = koronarvenöse Laktatkonzentration, V_{La} = Laktatabgabe, HTG = Herztrockengewicht, P = Irrtumswahrscheinlichkeit (Vergleich zwischen einander folgenden Versuchsphasen nach dem Paardifferenzen-Verfahren), n.s. = nicht signifikant.

		ohne Pharmaka	P	unter Cyanid	P	unter Cyanid+ ADENOSIN	P	unter Cyanid	P	ohne Pharmaka	
Herzmechanik	SFr	230 ± 4		250		250		250		250	min^{-1}
	HMV	39,5 ± 0,5		39,6 ± 0,2		40,3 ± 0,3		39,9 ± 0,2		40,1 ± 0,1	ml / min
	P_{LV}	64,9 ± 0,4	n.s.	65,6 ± 0,4	n.s.	66,1 ± 0,5	n.s.	65,6 ± 0,4	n.s.	65,5 ± 0,5	mmHg
	P_{LVED}	2,7 ± 0,2	<0,005	5,0 ± 0,6	<0,001	3,4 ± 0,4	<0,005	5,5 ± 0,7	<0,005	2,8 ± 0,2	mmHg
	dP/dt_{max}	1794 ± 35	<0,01	1944 ± 56	<0,001	2113 ± 69	<0,001	1931 ± 55	<0,005	2081 ± 67	mmHg / s
	P_{Ao}	60		60		60		60		60	mmHg
	F_{Ko}	9,6 ± 0,6	<0,001	22,3 ± 1,2	<0,001	24,5 ± 1,1	<0,001	18,1 ± 0,9	<0,001	9,7 ± 0,4	ml / min
Umsatz an Sauerstoff und Laktat	$pO_{2\ ven}$	221 ± 20	<0,001	383 ± 14	n.s.	385 ± 11	<0,001	314 ± 15	<0,001	111 ± 11	mmHg
	V_{O_2}	421 ± 16	<0,001	584 ± 31	<0,001	632 ± 32	n.s.	619 ± 25	<0,025	549 ± 13	µl / min·g HTG
	La_{ven}	54 ± 7	<0,001	170 ± 19	<0,001	132 ± 20	<0,02	162 ± 26	<0,005	59 ± 11	nmol / ml
	V_{La}	2,0 ± 0,2	<0,001	14,3 ± 1,4	<0,02	12,3 ± 1,8	<0,05	11,1 ± 1,7	<0,001	2,1 ± 0,3	µmol / min·g HTG

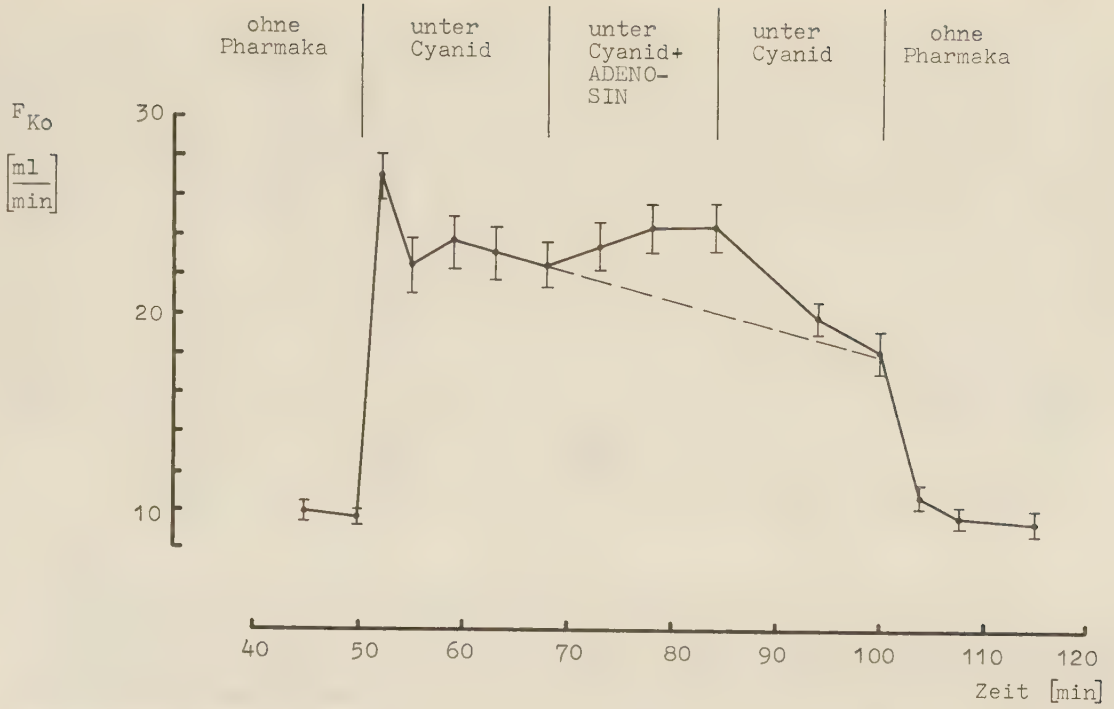

Abb. 3. Einfluß von ADENOSIN (2,5 mg / l Perfusat) auf die Koronardurchblutung (F_{Ko}) des isolierten Meerschweinchenherzens unter gleichzeitiger Einwirkung von $1{,}5 \times 10^{-4}$ mol Cyanid / l Perfusat. Gestrichelte Linie = erwarteter Durchblutungsverlauf bei alleiniger Cyanid-Zufuhr.

Tab. 3. Einfluß von CARBOCHROMEN (4,0 mg / l Perfusat) auf Druckvolumenarbeit, Koronardurchblutung und Stoffwechsel des isolierten Meerschweinchenherzens unter gleichzeitiger Einwirkung von $1{,}5 \times 10^{-4}$ mol Cyanid / l Perfusat.

Versuchsablauf: Perfusion ohne Pharmaka, mit Cyanid, mit Cyanid und Carbochromen, mit Cyanid allein, und wieder ohne Pharmaka. Dauer jeder der Versuchsphasen ca. 15 Minuten. Aufgeführt sind die Mittelwerte und deren Standardabweichungen aus 7 Versuchen jeweils am Ende der einzelnen Versuchsphasen, d.h. ungefähr in der 50., 67., 83., 99. und 115. Versuchsminute.

Symbole: SFr = Schlagfrequenz, HMV = Herzminutenvolumen = Zufluß zum linken Vorhof, P_{LV} = linksventrikulärer systolischer Spitzendruck, P_{LVED} = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, dP/dt_{max} = linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit, P_{Ao} = Aortendruck, F_{Ko} = Koronardurchfluß, $pO_{2\ ven}$ = koronarvenöser Sauerstoffpartialdruck, V_{O_2} = Sauerstoffaufnahme, La_{ven} = koronarvenöse Laktatkonzentration, V_{La} = Laktatabgabe, HTG = Herztrockengewicht, P = Irrtumswahrscheinlichkeit (Vergleich zwischen einander folgenden Versuchsphasen nach dem Paardifferenzen-Verfahren), n.s. = nicht signifikant.

		ohne Pharmaka	P	unter Cyanid	P	unter Cyanid+ CARBO-CHROMEN	P	unter Cyanid	P	ohne Pharmaka	
Herzmechanik	SFr	250		250		250		250		250	min^{-1}
	HMV	40,1 ± 0,3		40,0 ± 0,0		40,0 ± 0,2		39,5 ± 0,3		40,5 ± 0,4	ml / min
	P_{LV}	63,9 ± 0,3	<0,05	64,6 ± 0,3	n.s.	64,6 ± 0,2	n.s.	64,2 ± 0,2	<0,02	65,3 ± 0,3	mmHg
	P_{LVED}	2,9 ± 0,2	n.s.	3,7 ± 0,4	n.s.	5,2 ± 1,2	<0,05	8,2 ± 1,9	<0,025	3,2 ± 0,6	mmHg
	dP/dt_{max}	1643 ± 44	<0,005	1786 ± 64	n.s.	1871 ± 102	<0,02	1700 ± 76	<0,001	2100 ± 73	mmHg / s
	P_{Ao}	60		60		60		60		60	mmHg
	F_{Ko}	8,8 ± 0,3	<0,001	23,4 ± 1,6	<0,001	19,2 ± 1,6	<0,005	17,6 ± 2,0	n.s.	17,1 ± 1,9	ml / min
Umsatz an Sauerstoff und Laktat	$pO_{2\ ven}$	129 ± 7	<0,001	359 ± 9	<0,001	297 ± 16	n.s.	286 ± 22	<0,05	260 ± 27	mmHg
	V_{O_2}	473 ± 7	<0,001	627 ± 13	n.s.	656 ± 19	<0,01	615 ± 11	n.s.	652 ± 14	µl / min·g HTG
	La_{ven}	63 ± 11	<0,001	167 ± 16	n.s.	147 ± 31	<0,01	211 ± 17	<0,001	27 ± 9	nmol / ml
	V_{La}	2,1 ± 0,3	<0,001	14,4 ± 1,0	<0,02	10,0 ± 1,9	<0,05	13,5 ± 0,5	<0,001	1,6 ± 0,4	µmol / min·g HTG

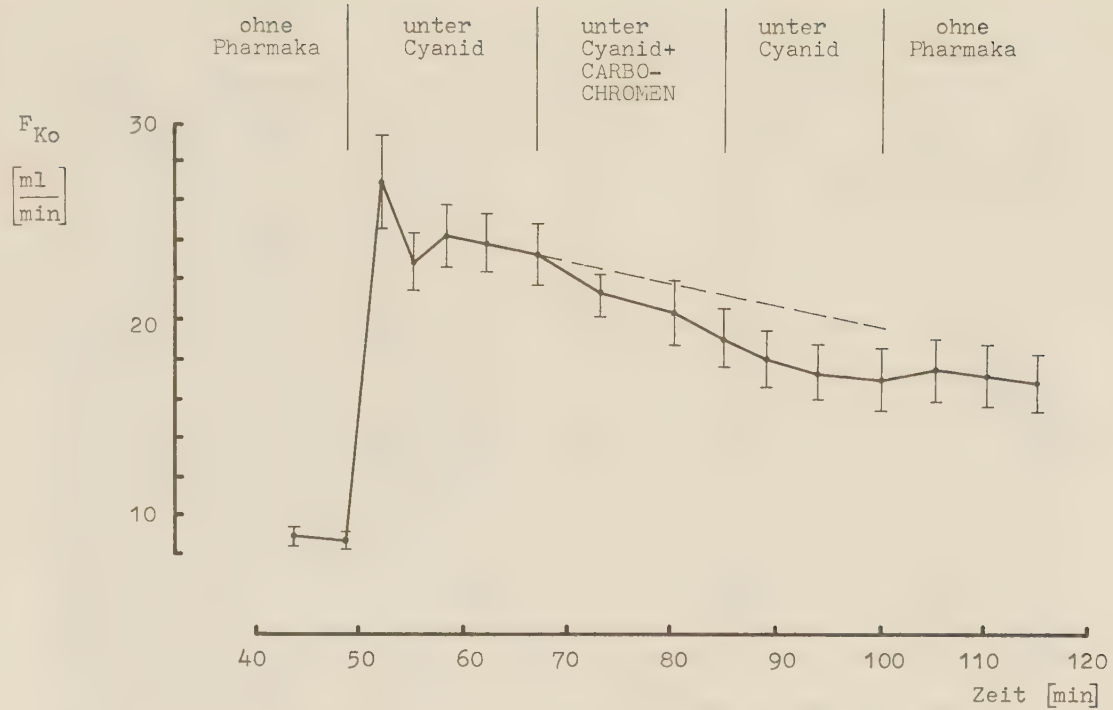

Abb. 4. Einfluß von CARBOCHROMEN (4,0 mg / l Perfusat) auf die Koronardurchblutung (F_{Ko}) des isolierten Meerschweinchenherzens unter gleichzeitiger Einwirkung von 1,5 x 10^{-4} mol Cyanid / l Perfusat. Gestrichelte Linie = erwarteter Durchblutungsverlauf bei alleiniger Cyanid-Zufuhr.

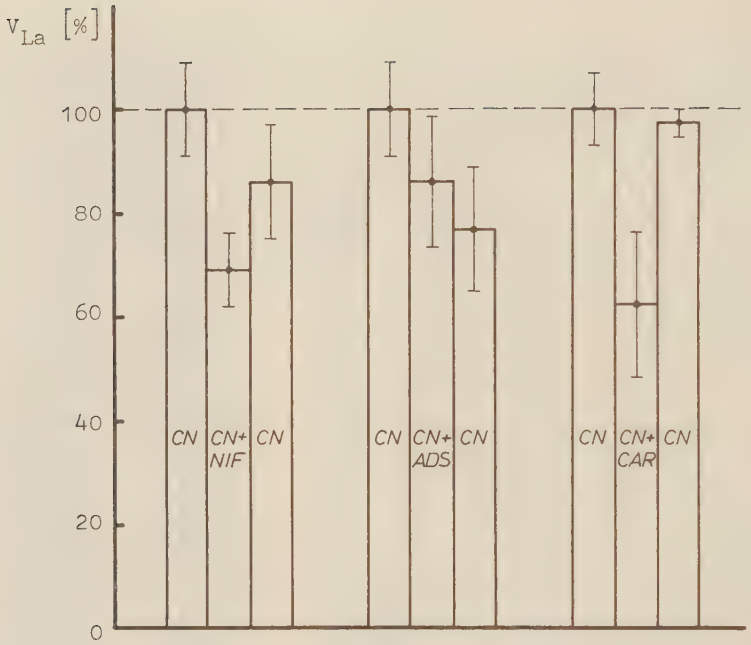

Abb. 5. Verhalten der Laktatbildung (V_{La}) bei Dilatatorzugabe (NIF = Nifedipine, ADS = Adenosin, CAR = Carbochromen) zum Cyanid-haltigen Perfusat (CN) und nach Absetzen des Dilatators. Es wurden die entsprechenden Werte der Tab. 1, 2 und 3 zugrundegelegt, wobei der Cyanid-bedingte Laktatwert vor Dilatatorzugabe gleich 100 % gesetzt wurde. Lediglich für die Carbochromen-Versuche wurden für die Cyanid-Dilatator- und die anschließende Cyanid-Phase nicht die Werte der Tab. 3 verwendet, sondern Meßwerte, die 5 Minuten früher gewonnen wurden, da sie die Verhältnisse noch deutlicher machen (9,0 ± 2,0 µmol / min·g, N = 7 bzw. 14,1 ± 0,4 µmol / min·g, N = 6).

D I S K U S S I O N

An isolierten Meerschweinchenherzen wurde unter hypoxischen Bedingungen bei Konstanthaltung der Druckvolumenarbeit untersucht, wie die Zufuhr sog. Vasodilatatoren (Nifedipine, Adenosin, Carbochromen) auf die Herzdynamik, die Koronardurchblutung und auf den oxydativen bzw. anoxydativen Stoffwechsel wirkt.

1. Cyanidvergiftung als Hypoxiemodell:

Als Modell wurde hier eine mäßige Cyanidvergiftung des Myokardstoffwechsels gewählt. NATRIUM-CYANID wurde dem Perfusat in einer Konzentration von $1{,}5 \times 10^{-4}$ mol / l zugesetzt. Diese bewirkte eine starke Gefäßerweiterung bei deutlich erhöhter Laktatabgabe, ohne den Kontraktionszustand des Herzens übermäßig zu beeinträchtigen.

Schon bei optimaler Sauerstoffversorgung während der anfänglichen Perfusion mit Krebs-Henseleit-Lösung ohne Zusatz von Pharmaka trat eine Basis-Laktatproduktion von 2 bis 3 µmol / min·g Herztrockengewicht auf. Diese ist zumindest teilweise auf die Insulin-Anwesenheit im Perfusat zurückzuführen. Insulin fördert nämlich die Glykolyserate, ohne die Endoxydation wesentlich zu beeinflussen; hierdurch nimmt die Laktatbildung zu (DAVIS, 1965).

Das Beispiel der Tabelle 3 zeigt, daß bei Cyanid-Zugabe zum Perfusat auffallenderweise eine Steigerung der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit mit einer Zunahme des Sauerstoffverbrauches um fast 33 % auftrat. Gleichzeitig erfolgte auch eine deutliche Verschiebung des Stoffwechsels in Richtung anoxydative Energiegewinnung; die Laktatbildung erreichte das Siebenfache des Ausgangswertes. Obwohl der Sauerstoffumsatz zunahm, muß die verwendete Cyanid-

Konzentration dennoch eine partielle Blockierung der Cytochromoxydase bewirkt haben, wie die erhöhte Laktatbildung als Indikator für eine Gewebshypoxie zeigt. Erst bei höheren Graden einer Cyanidvergiftung kommt es dann erwartungsgemäß mit einer Einschränkung der oxydativen Energiebereitstellung auch zu einer Abnahme der Kontraktilität gegenüber den Vergleichswerten bei Perfusion mit reiner Krebs-Henseleit-Lösung (vgl. MÜLLER-RUCHHOLTZ, 1973).

Der Koronardurchfluß erreichte bei Cyanid-Zugabe zum Perfusat schnell einen Maximalwert und ging dann nach einem kurzen steilen Abfall in einen langsam abnehmenden Verlauf über (vgl. Abb. 2 bis 4), der wahrscheinlich durch die Wirkung einer extra- und einer intravasalen Komponente auf den Gefäßwiderstand zustandekommt.

Hinsichtlich der extravasalen Komponente des Widerstandes muß berücksichtigt werden, daß als Perfusat eine Salzlösung ohne kolloidosmotischen Druck diente, die eine Ödembildung begünstigt.

Für die Existenz einer intravasalen, metabolisch bedingten Komponente sprechen die Ergebnisse eines Versuches, bei dem ein Herz ca. 1 Stunde lang nur mit Cyanid-haltiger Lösung perfundiert wurde, um ein Bild vom zeitlichen Verlauf der verschiedenen Parameter ausschließlich unter dieser Bedingung zu erhalten. Dabei erfolgte mit einer stetigen Abnahme der Koronardurchblutung von 20,3 auf 15,2 ml / min auch eine Verminderung des Sauerstoffverbrauches von 595 auf 500 µl / min·g. Gleichzeitig verringerte sich die Laktatbildung von 22,8 auf 18,5 µmol / min·g. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit sank von 2000 auf 1850 mmHg / s ab und der enddiastolische Druck verdoppelte sich von 2 auf 4 mmHg. Unerklärlich bleibt, daß die Laktatbildung paradoxerweise abnahm; man hätte im Gegenteil eine stetige Zunahme erwarten können, wenn man davon ausgeht, daß der ATP-Spiegel mit der Zeit geringer wird (vgl. KUHN, 1973).

Diese hier skizzierte hypoxische Stoffwechselsituation war Ausgangslage für die Zugabe der Dilatatoren. Deren Konzentration wurde so bemessen, daß ihr Effekt während der kombinierten Anwendung mit Cyanid hinsichtlich des Koronardurchflusses maximal war. Zum Zeitpunkt ihrer Zugabe lag aber die hypoxisch bedingte Durchblutung, die ja unter Cyanid stetig abnimmt, schon deutlich unter dem höchstmöglichen Wert.

2. Dilatator-Effekte unter hypoxischen Bedingungen:

NIFEDIPINE (Tab. 1) verursachte eine Kontraktilitätsminderung bei Zugabe zum Cyanid-haltigen Perfusat. Gleichzeitig nahmen auch der Sauerstoffverbrauch und die Laktatbildung deutlich ab. Alle diese Veränderungen waren nach Absetzen dieser Substanz weitgehend reversibel und sind auf die Calcium-antagonistische Wirkung von Nifedipine (FLECKENSTEIN, 1972) zurückführbar. Hierdurch kommt es zu einer Utilisationsinsuffizienz (FLECKENSTEIN, 1964), die mit der Cyanid-induzierten energetischen Insuffizienz interferiert, weshalb in dieser Versuchsphase auch die Förderleistung des Herzens etwas absank. Entsprechend ging auch der Sauerstoffverbrauch zurück. Ebenfalls das Verhalten der Laktatbildung (vgl. Abb. 5) fügt sich in diesen Rahmen ein. Cyanid greift nämlich die energiereichen Verbindungen an und stimuliert so die Glykolyse; im entgegengesetzten Sinn wirkt der Calcium-Antagonismus von Nifedipine, indem über eine Verminderung der Myofibrillen-ATPase-Aktivität die Mobilisierung der energiereichen Phosphate eingeschränkt wird. Durch diese Veränderungen im Nukleotidstoffwechsel wird der Cyanid-bedingte Glykolyseantrieb gezügelt, weshalb die Laktatbildung unter Nifedipine abfiel. Nach Absetzen dieses Dilatators wurde die Glykolyserate dann wieder allein von der In-

suffizienzform des Cyanid beherrscht. Der an sich positive Effekt des verminderten Sauerstoffbedarfes ging jedoch mit einer Herabsetzung der Herzleistung einher. Dem Herzen in situ bleibt aber die Möglichkeit einer sympathomimetischen Gegenregulation, um einer durch Nifedipine ausgelösten stärkeren Hypodynamie mit Blutdruckabfall entgegenwirken zu können (VATER, 1972).

Nifedipine bewirkte keine Steigerung der Koronardurchblutung, obwohl zum Zeitpunkt seiner Zugabe die Cyanid-bedingte Durchblutungshöhe schon nicht mehr maximal war. Der Koronardurchfluß wich praktisch nicht von dem Verlauf ab, der auch bei Perfusion mit alleinigem Cyanid-Zusatz zu erwarten gewesen wäre (vgl. Abb. 2, gestrichelte Linie). Aufgrund der gleichzeitig verminderten Sauerstoffaufnahme blieb der koronarvenöse Sauerstoffpartialdruck konstant. RAFF et al. (1972) konnten am Hund durch Kontrolle der Laktatbilanz eine Cyanid-ähnliche Wirkung von Nifedipine ausschließen. Auch ein Adenosin-ähnlicher Mechanismus kommt nicht in Frage (KOSCHE et al., 1972). Der Einfluß des abgesunkenen systolischen Spitzendruckes und der verminderten maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit bei stark erhöhtem enddiastolischen Druck auf die extravasale Komponente des Koronarwiderstandes kann quantitativ nicht genau angegeben werden, da die diesbezüglich von RAFF et al. (1971, 1972) ermittelten Werte sich auf vom vorliegenden Versuchsaufbau abweichende Bedingungen beziehen.

ADENOSIN (Tab. 2) steigerte bei Zugabe zum Cyanid-haltigen Perfusat deutlich die Kontraktilität und damit auch den Sauerstoffverbrauch. Nach Absetzen dieser Substanz bildeten sich die Veränderungen der herzdynamischen Parameter wieder zurück, der Sauerstoffverbrauch blieb jedoch unverändert. Die Laktatbildung wurde laufend geringer und zeigte keine wesentliche Abweichung von dem Verlauf, der während des

erwähnten einstündigen Versuches mit alleinigem Cyanid-Zusatz im Perfusat beobachtet wurde. Im Hinblick auf die Beziehung zwischen Energiebedarf und oxydativer bzw. anoxydativer Energiegewinnung ist allerdings bemerkenswert, daß trotz einer Teilblockade der Cytochromoxydase durch Cyanid der Energiemehrbedarf bei Adenosin-Zugabe nicht nur ausschließlich auf oxydativem Wege gedeckt wurde, sondern daß die anoxydative Energiebereitstellung sogar weiter abnahm, d.h., Adenosin hat die Energiebilanz deutlich zugunsten des oxydativen Energieumsatzes verschoben.

Als einzige der drei untersuchten Substanzen konnte Adenosin die Koronardurchblutung steigern (Abb. 3), und zwar von im Mittel 22,3 auf 24,5 ml / min, also um ca. 10 %. Es besteht nun die Frage, ob diese Mehrdurchblutung auf intra- oder extravasalem Wege zustandekam. Zusammen mit der Durchblutungssteigerung kam es nämlich auch zu einer Erhöhung der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit und zu einer Senkung des enddiastolischen Druckes. Diese herzdynamischen Veränderungen beeinflussen den Gefäßwiderstand in gegensinniger Weise. Obwohl die von RAFF gefundenen quantitativen Zusammenhänge wegen anderer Bedingungen nur mit Einschränkung auf das vorliegende Problem übertragen werden können, läßt sich doch ungefähr abschätzen, daß die resultierende extravasale Komponente des Koronarwiderstandes nur unbedeutend an der Durchblutungsänderung bei Adenosin-Zugabe beteiligt war. Adenosin hat also den Koronardurchfluß überwiegend auf intravasalem Wege gesteigert; es muß allerdings berücksichtigt werden, daß zum Zeitpunkt der Dilatator-Zugabe die Durchblutung schon nicht mehr maximal war.

Der initial bei Cyanid-Zugabe erreichte Höchstwert von 27,0 ± 1,1 ml / min (N = 8) kann als maximal mögliche Durchblutung im Rahmen des hier gewählten Hypoxiemodells angesehen werden, auch wenn er nur kurzfristig auftrat.

Er weicht beim Vergleich der Mittelwerte mit dem t-Test nicht signifikant von dem Maximalwert ab, der in Vorversuchen unter Adenosin ohne Cyanid-Zusatz erreicht wurde (26,1 ± 0,8 ml / min, N = 8). Letzterer unterscheidet sich auch nicht signifikant von dem in den Hauptversuchen beobachteten Höchstwert bei kombinierter Zufuhr von Cyanid und Adenosin (s. Tab. 2). Dieser wiederum ist bei Anwendung des Paardifferenzen-Verfahrens signifikant niedriger ($P < 0,005$) als der durch Cyanid bewirkte initiale Maximalwert; zu diesem Unterschied trägt wahrscheinlich auch die Ödembildung bei, wodurch der maximal mögliche Koronardurchfluß im Verlaufe des Experimentes durch Zunahme der extravasalen Komponente des Koronarwiderstandes immer mehr abnimmt.

Die Durchblutungssteigerung bei Adenosin-Zugabe zum Cyanid-haltigen Perfusat kann so gedeutet werden, daß die Veränderung der intravasalen Komponente im Rahmen der stetigen Durchblutungsabnahme unter Cyanid allein nur wieder rückgängig gemacht wurde. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von MEYER et al. (1975) ist deshalb der Schluß erlaubt, daß eine hypoxisch verursachte Maximaldurchblutung pharmakologisch durch Adenosin nicht übertroffen wird.

CARBOCHROMEN (Tab. 3) ließ als einzige der drei Substanzen bei Zugabe zum Cyanid-haltigen Perfusat Kontraktionszustand und Sauerstoffverbrauch unbeeinflußt, wohl aber sank die Laktatbildung ähnlich wie unter Nifedipine deutlich ab. Der erreichte Wert war zwar nicht signifikant verschieden von dem, der unter Adenosin auftrat, jedoch muß man von einer echten Beeinflussung der anaeroben Glykolyse durch Carbochromen ausgehen, da die Laktatbildung nach Absetzen dieser Substanz im Gegensatz zu den Versuchen mit Adenosin deutlich anstieg (vgl. Abb. 5). Trotz der gleichförmigen Reaktionen bei Einwirken bzw. nach Ab-

setzen von Carbochromen und Nifedipine muß man ihren Einfluß auf den anoxydativen Stoffwechsel, der erst durch die hypoxische Stoffwechsellage wegen der dann erhöhten Laktatbildung deutlich wird, auf verschiedene Ursachen zurückführen. Carbochromen ist nämlich kein Calcium-Antagonist (KOSCHE et al., 1972), weshalb die Abnahme der Laktatproduktion nicht wie im Falle des Nifedipine über eine direkte Beeinflussung des Nukleotidstoffwechsels erklärt werden kann; dafür spricht auch die Konstanz von Herzdynamik und Sauerstoffverbrauch. Dieser im vorliegenden Fall zwar quantitativ geringe Effekt kann zunächst als Ausdruck einer verbesserten Energiebilanz aufgefaßt werden. Neueste Untersuchungen von SCHRAVEN (1976) an Herzschnitten bieten die Möglichkeit einer Erklärung dieses Phänomens. Hiernach hemmt Carbochromen die Fettsäuren-Aufnahme in die Zelle und steigert den Glukose-Einstrom; die bevorzugte Metabolisierung der Glukose auf Kosten der freien Fettsäuren bedeutet energetisch eine verbesserte Sauerstoffausnutzung, da Glukose ein höheres kalorisches Äquivalent hat als z.B. Palmitinsäure. Diese Stoffwechselumstellung durch Carbochromen kann am hypoxischen Herzen, bei dem ein Teil der Energiebereitstellung auf anoxydativem Wege erfolgt, eine Verminderung der Laktatbildung bewirken, vorausgesetzt, daß die äußere Arbeit und der Kontraktionszustand unverändert bleiben. Vergleichbare Verhältnisse liegen in den eigenen Versuchen vor, jedoch muß berücksichtigt werden, daß hier in Abweichung von der Zusammensetzung des Nährmediums im Rahmen der Experimente von SCHRAVEN ein Fettsäuren-freies Perfusat benutzt wurde, welches als kalorisch verwertbares Substrat nur Glukose enthielt. D.h., die beobachteten Veränderungen der Laktatbildung bei Zugabe von Carbochromen zur Cyanid-haltigen Lösung und nach Absetzen dieses Dilatators können nicht durch eine Beeinflussung der Aufnahme exogener

Fettsäuren in die Zelle erklärt werden. Inwieweit hier evtl. ein intrazellulär lokalisierter Effekt auf die vergleichsweise geringe Verbrennung von Fettsäuren aus endogenen Lipid-Depots des isolierten Herzens (OLSON et al., 1967) eine Rolle spielt, ist aufgrund der vorliegenden Untersuchungen nicht zu beurteilen. Am Herzen in situ jedoch, wo der Anteil der Fettsäuren und der Glukose an der Energieproduktion mit ihrem Angebot an die Zelle korreliert (LOCHNER und HIRCHE, 1966), ist der Einfluß von Carbochromen hinsichtlich der Kontraktilität bzw. des Sauerstoffverbrauches und der Laktatbildung quantitativ zweifellos auffälliger.

Nach Entfernung dieser Substanz aus dem Perfusat, aber bei fortbestehender Hypoxie, nahm die Kontraktilität geringfügig ab; hier sank dann die Sauerstoffaufnahme etwas ab und die Laktatbildung stieg wieder an.

Die Koronardurchblutung sank bei Carbochromen-Zugabe zum Cyanid-haltigen Perfusat von im Mittel 23,4 auf 19,2 ml / min ab, bezogen auf den 15-Minuten-Abstand der Meßwerte. Da Schlagfrequenz, systolischer Spitzendruck, enddiastolischer Druck und maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit nicht signifikant verändert wurden, kann eine durch Carbochromen bedingte extravasale Beeinflussung der Durchblutung ausgeschlossen werden. Der Koronardurchfluß wich allerdings nicht wesentlich von dem Verlauf ab, der bei fortgesetzter Perfusion mit Cyanid-Zusatz aber ohne Carbochromen-Einfluß zu erwarten gewesen wäre (vgl. Abb. 4, gestrichelte Linie). Obwohl also zum Zeitpunkt der Dilatator-Zugabe die Cyanid-induzierte Durchblutung, die ja stetig abnimmt, schon nicht mehr maximal war, konnte dennoch keine Mehrdurchblutung auf intravasalem Wege erreicht werden. Nach Wegnahme dieser Substanz aus dem Perfusat, aber bei anhaltender Hypoxie, fiel die Durchblutung weiter ab. Die abschließende Perfusion mit

Krebs-Henseleit-Lösung ohne Zusatz von Pharmaka ergab keine Rückkehr des Koronardurchflusses auf den Ausgangswert, was mit den von LOCHNER und HIRCHE (1963) erhobenen Befunden über die Wirkungsdauer des Carbochromens übereinstimmt.

Obwohl Carbochromen die bestehende, hypoxisch bedingte submaximale Durchblutungshöhe nicht zu steigern vermochte, ergibt sich dennoch hinsichtlich Herzdynamik und Stoffwechsel im Unterschied zu Adenosin und Nifedipine folgende günstige Konstellation. Kontraktilität und Förderleistung wurden nicht negativ beeinflußt und der Sauerstoffverbrauch wurde nicht gesteigert, wobei die Laktatbildung deutlich abnahm.

Erwähnenswert ist noch der Befund, daß die Durchblutung auch nach Entfernung des Carbochromens aus dem Perfusat bzw. nach Beendigung der Hypoxie anhaltend erhöht blieb, der Stoffwechseleffekt auf die Laktatbildung aber unmittelbar an die Anwesenheit dieser Substanz im Perfusat gebunden war. Unter Umständen ergeben sich hieraus Konsequenzen bezüglich einer optimalen therapeutischen Dosierung, die sich weniger am Durchblutungseffekt dieses Pharmakons als an dessen Konzentration im Blut orientiert.

Z U S A M M E N F A S S U N G

An isolierten, konstante Druckvolumenarbeit leistenden Meerschweinchenherzen wurde unter hypoxischen Bedingungen der Einfluß von vasodilatatorisch wirkenden Substanzen (Nifedipine, Adenosin und Carbochromen) auf Herzdynamik, Koronardurchblutung und auf oxydativen bzw. anoxydativen Stoffwechsel untersucht. Krebs-Henseleit-Lösung mit Zusatz von Glukose und Insulin diente als Perfusat. Diesem wurde zur Herstellung einer hypoxischen Stoffwechsellage Natrium-Cyanid in einer Konzentration von $1{,}5 \times 10^{-4}$ mol / l zugegeben.

NIFEDIPINE führte zu keiner Steigerung der Cyanid-bedingten Durchblutungshöhe, obwohl diese unterhalb der maximal möglichen Durchblutung lag. Zwar wurden aufgrund des Calcium-Antagonismus dieser Substanz Sauerstoffverbrauch und Laktatbildung gesenkt, jedoch nahm gleichzeitig die Kontraktilität deutlich ab; das führte zu einer Einschränkung der Förderleistung.

ADENOSIN-Zufuhr steigerte über eine Kontraktilitätsverbesserung auch den Sauerstoffbedarf, aber ohne wesentlichen Einfluß auf die Laktatbildung. Diese Substanz war als einzige der drei untersuchten in der Lage, die vorliegende hypoxisch bedingte, aber submaximale Durchblutungshöhe auf intravasalem Wege weiter zu steigern, wodurch der koronarvenöse Sauerstoffpartialdruck trotz des erhöhten Sauerstoffverbrauches nicht absank. Das durch Cyanid erreichte hypoxische Durchblutungsmaximum wurde aber nicht übertroffen.

Obwohl auch CARBOCHROMEN keine Durchblutungssteigerung bewirken konnte, zeigte sich hier im Vergleich zu den beiden anderen Pharmaka eine günstigere Konstellation inbezug

auf Herzdynamik und Stoffwechsel. Der Kontraktionszustand wurde nicht verschlechtert und der Sauerstoffverbrauch stieg nicht an, wohl aber fiel die Laktatbildung deutlich ab. Dieser Stoffwechseleffekt war am isolierten Herzen nicht sehr groß, da ein Fettsäuren-freies Perfusat benutzt wurde. Am Herzen in situ ist dagegen mit quantitativ auffälligeren günstigen Wirkungen auf Herzdynamik bzw. Sauerstoffverbrauch und Laktatbildung zu rechnen.

Durchblutungseffekt und Stoffwechselwirkung unterschieden sich hinsichtlich ihrer Wirkungsdauer insofern, als der Koronardurchfluß auch nach Wegnahme des Carbochromens aus dem Perfusat und nach Beendigung der Hypoxie anhaltend erhöht blieb, während der Einfluß auf die Laktatbildung nur für die Dauer der Zufuhr dieses Pharmakons nachzuweisen war.

L I T E R A T U R

ALELLA, A.: Steuerung der Coronardurchblutung. In: Probleme der Coronardurchblutung. Bad Oeynhausener Gespräche II, 1957, S. 10 - 31. Berlin: Springer 1958.

BRETSCHNEIDER, H.J.: Über den Mechanismus der hypoxischen Coronarerweiterung. In: Probleme der Coronardurchblutung. Bad Oeynhausener Gespräche II, 1957, S. 44 - 83. Berlin: Springer 1958.

DAVIS, E.J.: The effects of Insulin and Adrenalin on the metabolism of Glucose and Lactate by perfused guinea pig hearts. Canadian Journal of Biochemistry. Volume 43 (1965).

FLECKENSTEIN, A.: Die Bedeutung der energiereichen Phosphate für Kontraktilität und Tonus des Myokards. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. 70. Kongreß 1964. Verlag von J.F. Bergmann in München.

FLECKENSTEIN, A., H. TRITTHART, H.J. DÖRING, K.Y. BYON: Bay a 1040 - ein hochaktiver Calcium-antagonistischer Inhibitor der elektromechanischen Kopplungsprozesse im Warmblüter-Myokard. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 22 (1972).

HOHORST, H.J.: L-(+)-Laktat. In: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse. Band II, 2. Auflage, S. 1425-1429. Verlag Chemie, Weinheim / Bergstraße (1970).

KOSCHE, F., W.K. RAFF und W. LOCHNER: Über die Beeinflussung der Wirkung von Coronardilatatoren durch die extracelluläre Calcium-Konzentration (ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus von Coronardilatatoren). Pflügers Arch. 335, 46 - 57 (1972).

KOSCHE, F., W.K. RAFF und W. LOCHNER: Zum Wirkungsmechanismus der Coronardilatation durch Nifedipine. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 39 - 42 (1972).

KREBS, H.A. und K. HENSELEIT: Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 210, 33 (1932).

KUHN, H., H.M. MERTENS, G. BREITHARDT, F. LOOGEN, W. KÜBLER: Zur Frage des Energiestoffwechsels im hypoxischen Myokard. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. 79 (1973), 1128 - 1130.

KÜBLER, W., G. BREITHARDT, H. KUHN, H.M. MERTENS, L. SEIPEL, P.G. SPIECKERMANN: Glykolytische Energiebereitstellung im anoxischen Myokard. Med. Welt 25 / Heft 11, 1974.

LANGENDORFF, O.: Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 61, 291 - 332 (1895).

LEVY, M.N. and R.M. BERNE: Heart. Ann. Rev. Physiol. 32, 373 - 414, 1970.

LOCHNER, W.: Herz. In: Physiologie des Kreislaufs, Band 1, S. 185 - 228. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971.

LOCHNER, W. und Hj. HIRCHE: Untersuchungen mit 3-(beta-Diäthylamino-äthyl)-4-methyl-7-carbäthoxy-methoxy-2-oxo-(1,2-chromen), einer neuen coronargefäßerweiternden Substanz. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 13, 251 - 255 (1963).

LOCHNER, W. und Hj. HIRCHE: in D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie, S. 812 - 822. F. Enke Verlag, Stuttgart (1966).

LÜBBERS, D.W., E. WINDISCH und W. ESCHWEILER: Die Messung hoher Sauerstoffdrucke in kleinen Gas- oder Flüssigkeitsmengen mit der Pt-Elektrode. Pflügers Arch. ges. Physiol. 276, 429 - 434, 1963.

MEYER, U., W. SCHIFFER und W.K. RAFF: Untersuchungen zur Größe der hypoxischen und pharmakologischen Coronardilatation. Pflügers Arch. 355, 63 - 75 (1975).

MÜLLER-RUCHHOLTZ, E.R.: Über die Leistungsfähigkeit des anoxydativen Herzstoffwechsels. Basic Res. Cardiol. 68, 480 - 508 (1973).

OLSON, R.E. and R.J. HOESCHEN: Utilisation of Endogenous Lipid by the Isolated Perfused Rat Heart. Biochem. J. 103, 796 (1967).

RAFF, W.K., F. KOSCHE und W. LOCHNER: Herzfrequenz und extravasale Komponente des Coronarwiderstandes. Pflügers Arch. 323, 241 - 249 (1971).

RAFF, W.K., F. KOSCHE, H. GOEBEL und W. LOCHNER: Die extravasale Komponente des Coronarwiderstandes mit steigendem linksventrikulären Druck. Pflügers Arch. 333, 352 - 361 (1972).

RAFF, W.K., F. KOSCHE und W. LOCHNER: Extravasale Komponente des Coronarwiderstandes und Coronardurchblutung bei steigendem enddiastolischen Druck. Pflügers Arch. 327, 225 - 233 (1971).

RAFF, W.K., F. KOSCHE und W. LOCHNER: Die extravasale Komponente des Coronarwiderstandes bei Steigerung der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit durch Isoproterenol. Pflügers Arch. 325, 323 - 333 (1971).

RAFF, W.K., F. KOSCHE und W. LOCHNER: Untersuchungen mit Nifedipine, einer coronarerweiternden Substanz mit schneller sublingualer Wirkung. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 33 - 39 (1972).

RAPOPORT, S.M.: Medizinische Biochemie. 5. Auflage. S. 234 - 253. VEB Verlag Volk und Gesundheit. Berlin 1969.

SCHRAVEN, E.: Regulation des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels des Herzens durch Carbochromen. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26, 2, 197 - 200 (1976).

SENDROY, J. jr., R.T. DILLON and D.D. van SLYKE: Studies of gas and electrolyte equilibria in Blood. XIX. The solubility and physical state of uncombined oxygen in blood. J. biol. Chem. 105, 597 (1934).

VATER, W., G. KRONENBERG, F. HOFFMEISTER, H. HALLER, K. MENG, A. OBERDORF, W. PULS, K. SCHLOSSMANN und K. STOEPEL: Zur Pharmakologie von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (Nifedipine, Bay a 1040). Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, Nr. 1 (1972).

Herrn Prof. Dr.med. Dr.h.c. W. Lochner gilt mein Dank für die Überlassung des Themas, für die Übernahme des Referates und für seine wertvollen Anregungen bei der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr.med. E.R. Müller-Ruchholtz habe ich für seine in zahlreichen Gesprächen gegebenen Ratschläge und Impulse zu danken.

L E B E N S L A U F

Am 9.1.1944 wurde ich als Sohn des Diplom-Landwirtes Alfons Wokrina und seiner Frau Rosa, geb. Ranftl, in Mistelbach, Nieder-Österreich, geboren.

In Holzheim bei Neuss besuchte ich 4 Jahre die Volksschule, anschließend 3 Jahre das Progymnasium "Overbach" bei Jülich, ein von Patres geleitetes Internat, und dann bis zur Untersekunda das Kreis-Gymnasium in Grevenbroich. Danach absolvierte ich eine 3-jährige Lehre als Technischer Zeichner bei einer Landmaschinenfabrik in Neuss, in der ich in meinem erlernten Beruf tätig blieb bis zum Besuch des Friedrich-Spee-Kollegs in Neuss, an dem ich im Sommer 1969 die Reifeprüfung bestand. In diese Zeit fällt der Tod meiner Eltern.

Im Herbst 1969 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf. Nach 2 Semestern legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und im Frühjahr 1973 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Seit dem Mai des gleichen Jahres bin ich verheiratet. Die ärztliche Prüfung findet voraussichtlich im Sommer 1977 statt.

Alfons Peter Wokrina

30. 12. 76